

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride Krka 0,5 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli)

Dutasteride Krka pehmeät kapselit ovat vaaleankeltaisia pitkulaisia pehmeitä liivatekapseleita (noin 16,5 x 6,5 mm), jotka sisältävät läpikuultavaa nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) kohtalaisten ja vaikeiden oireiden hoito.

Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita.

Tietoa hoidon vaikutuksista ja hoidetuista potilaista kliinisissä tutkimuksissa – ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Dutasteride Krka -kapseleita voidaan käyttää yksinään tai yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin (0,4 mg) kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suosittelun Dutasteride Krka -annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa.

Kapselit tulisi niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvon ärsytystä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikka paranemista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste voidaan todeta. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

Munuaisten toiminnanvaja

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annostuksen muutos ei ole todennäköisesti tarpeen potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvaja (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminnanvaja

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 and 5.2). Vaikeasta maksan toiminnanvajauksesta kärsiville potilaille dutasteridi on kontraindisoitu (4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteride Krka on kontraindisoitu:

- naisille ja lapsille sekä nuorille (ks. kohta 4.6).
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen kuin yhdistelmähoitoa määrätään, on tehtävä huolellinen riski-hyötyarviointi mahdollisesti kohonneen haittavaikutusten riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta) ja harkittava myös muita hoitovaihtoehtoja, monoterapiat mukaan lukien (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Näissä kahdessa tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli pieni ($\leq 1\%$) ja vaihteli tutkimusten välillä (ks. kohta 5.1).

Vaikutukset prostataspesifiseen antigeeniin (PSA:han) ja eturauhassyövän havaitsemiseen

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä, on tehtävä ennen dutasteridihoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen.

Prostataspesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Dutasteridi laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtöarvot on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden dutasteridihoidon jälkeen. On suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti tämän jälkeen. Dutasteridihoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta kohonneet PSA-arvot voivat viitata eturauhassyöpään (erityisesti korkean asteen syöpään) tai huonoon hoitomyöntyvyyteen ja ne on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivat edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteridihoido ei huononna PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtöarvo on määritetty (ks. kohta 5.1).

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös dutasteridihoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyyövän toteamiseen, dutasteridihoido saavilla miehillä sen arvoa ei tarvitse korjata.

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Yhden kohonneen eturauhassyövän riskin miehillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset (REDUCE-tutkimus) osoittivat 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteseen. Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä. Dutasteridia käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on jatkuvasti arvioitava mukaan lukien PSA-määritys (ks. kohta 5.1).

Vuotavat kapselit

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, ja siksi naiset, lapset ja nuoret eivät saa olla kosketuksissa vuotavien kapseleiden kanssa (ks. kohta 4.6). Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin kanssa, kosketusalue on pestävä heti vedellä ja saippualla.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa dutasteridia potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Rintarauhasen neoplasia

Rintasyöpää on raportoitu dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ja markkinoille tulon jälkeen. Lääkärin on ohjeistettava potilaitaan pikaisesti ilmoittamaan kaikista muutoksista rintakudoksessaan, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä. Tällä hetkellä ei ole selvää, onko miesten rintasyövän ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välillä syy-yhteys.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa PSA-pitoisuuden laskusta seerumissa dutasteridihoidon aikana ja ohjeista prostatasyövän toteamiseksi ks. kappale 4.4.

Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

Käyttö CYP3A4- ja/tai P-glykoproteiini-inhibiittoreiden kanssa:

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboliateitse. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja YP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu potenttien CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa. Kuitenkin populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin 1,6–1,8 kertaa korkeampia pienellä osalla potilaita, joita hoidettiin samanaikaisesti verapamiililla tai diltiatseemilla (kohtalaisen voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita ja P-glykoproteiini-inhibiittoreita) kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridin ja CYP3A4-entsyymien potenttien inhibiittoreiden (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) kanssa voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasi-inhibiitio suuremmalla dutasteridialistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Kuitenkin dutasteridin annostelutiheyttä on mahdollisesti harvennettava, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymi-inhibiitotapauksessa pitkä puoliintumisaika saattaa edelleen pidentyä. Tällöin yhdistelmälääkityksellä saattaa kestää yli 6 kuukautta ennen kuin uusi vakaa tila saavutetaan.

Kun 12 g kolestyramiinia annettiin tunti dutasteridin 5 mg kerta-annoksen jälkeen, sillä ei ollut vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan.

Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Dutasteridi ei vaikuta varfariinin eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa, että dutasteridi ei inhiboi/indusoi CYP2C9:ää eikä siirtäjä P-glykoproteiinia. *In vitro* -interaktiotutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei inhiboi CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2E1-, CYP2C8-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymejä.

Dutasteridi ei metaboloitu *in vitro* ihmisen sytokromi P450-isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja CYP2D6 vaikutuksesta.

Pienessä kahden viikon kestoisessa tutkimuksessa terveillä miehillä (n = 24) dutasteridilla (0,5 mg päivässä) ei ollut vaikutusta tamsulosiinin tai teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta interaktiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteridin käyttö naisille on kontraindisoitu.

Raskaus

Muiden 5 α -reduktaasi-inhibiittoreiden tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi. Sen vuoksi dutasteridi saattaa estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen jos sitä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle (ks. kohta 4.4). Pieniä dutasteridimääriä on todettu

siemennesteestä henkilöillä, jotka ovat saaneet dutasteridia 0,5 mg vuorokaudessa. Ei ole tiedossa, kohdistuuko poikasikiöön haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurin 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5 α -reduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä, kun potilaan partneri on tai saattaa mahdollisesti olla raskaana, on suositeltavaa, että potilas välttää partnerin altistumista siemennesteelle käyttämällä kondomia.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö dutasteridi äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Dutasteridin on raportoitu vaikuttavan siemennesteen ominaisuuksiin (siittiöiden määrän, siemennesteen tilavuuden ja siittiöiden liikkuvuuden väheneminen) terveillä miehillä (ks. kohta 5.1). Heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dutasteridin farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella ei ole odotettavissa, että dutasteridihoito vaikuttaisi ajokäyttäytymiseen tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Dutasteridi monoterapiana

Noin 19 % dutasteridia saaneista 2167 potilaasta kahden vuoden faasi III:n plasebo-kontrolloiduissa tutkimuksissa sai haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Suurin osa haitoista oli lieviä tai kohtalaisia ja kohdistui sukuelimiin. Haittavaikutusprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun hoitoa jatkettiin avoimesti vielä kahdella vuodella.

Oheisessa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita on esiintynyt kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä ja markkinoille tulon jälkeen. Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu ne haittavaikutukset, jotka ovat tutkijoiden mukaan lääkkeestä johtuvia (esiintyvyys $\geq 1\%$) ja joita on ensimmäisen hoitovuoden aikana esiintynyt yleisemmin dutasteridilla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen poimittiin spontaaneista raporteista; sen vuoksi niiden todellista frekvenssiä ei tunneta.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys kliinisten tutkimusten aineistossa	
		Esiintyvyys ensimmäisen hoitovuoden aikana (n = 2167)	Esiintyvyys toisen hoitovuoden aikana (n = 1744)
Sukupuolielimet ja rinnat	impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	muuttunut (heikentynyt) libido*	3,7 %	0,6 %
	ejakulaatiohäiriöt*	1,8 %	0,5 %
	rintojen häiriöt†	1,3 %	1,3 %
Immuunijärjestelmä	allergiset reaktiot,	Esiintyvyys arvioitu markkinoille tulon jälkeen	

	mukaan lukien ihottuma, kutina, urtikaria, paikallinen turvotus ja angioedeema	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	masennus	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikakarvaisuus	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	kipu ja turvotus kiveksissä	Tuntematon

* Nämä seksuaaliset haittavaikutukset liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa). Haittavaikutukset saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittavaikutusten jatkumisessa ei tunneta.

+ mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen

Dutasteridi yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta, jossa verrattiin 0,5 mg dutasteridia (n = 1623) ja 0,4 mg tamsulosiinia (n = 1611) kerran päivässä yksinään ja kombinaatiohoitona (n = 1610) ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeistä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiinyhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiimonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin kohdistuneista haitoista, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Seuraavia tutkijoiden mielestä lääkkeistä johtuvia haittavaikutuksia on ilmoitettu, joiden frekvenssi on 1 % tai suurempi ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksen analyysissä. Näiden haittojen esiintyvyys neljän hoitovuoden ajalta on esitetty oheisessa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys hoitjakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Elinjärjestelmä	Yhdistelmähoito ^a (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	Dutasteridi	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Tamsulosiini	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,20 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ^b)				
	Yhdistelmähoito ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat, psyykkiset häiriöt, tutkimukset	Impotenssi ^c				
	Yhdistelmähoito ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %

	Muuttunut (heikentynyt) libido ^c				
	Yhdistelmähoito ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulaatiohäiriöt ^c				
	Yhdistelmähoito ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Rintojen häiriöt ^d				
	Yhdistelmähoito ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

a Yhdistelmähoito = dutasteridi 0,5 mg kerran päivässä ja tamsulosiini 0,4 mg kerran päivässä.

b Sydämen vajaatoiminnan yhdistetty termi koostui kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen vajaatoiminnasta, vasemman kammion vajaatoiminnasta, akuutista sydämen vajaatoiminnasta, kardiogeenisestä sokista, akuutista vasemman kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion akuutista vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaarista vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

c Nämä seksuaaliset haitat liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa). Haittavaikutukset saattavat jatkaa hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittavaikutusten jatkumisessa ei tunneta.

d Käsittää rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

Muut tiedot

REDUCE-tutkimus osoitti 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteeseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttivatko tuloksiin dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu miesten rintasyöpää (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dutasteridilla suoritetuissa vapaaehtoistutkimuksissa on annettu jopa 40 mg/vrk dutasteridia kerta-annoksina (80-kertainen terapeutinen annos) 7 päivän ajan ilman merkittäviä turvallisuusongelmia. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan eikä terapeutisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi ole ilmaantunut muita haittavaikutuksia. Dutasteridille ei ole spesifistä antidootia, sen vuoksi jos yliannostusta epäillään, olisi annettava oireenmukaista ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet, testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät, ATC-koodi: G04CB02.

Dutasteridi alentaa verenkierrossa olevia dihydrotestosteronipitoisuuksia (DHT) estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5 α -reduktaasi-isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi.

Dutasteridi monoterapiana

Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon

Päivittäisten dutasteridiannosten vaikutus DHT:n alenemiseen on annosriippuvainen ja todettavissa 1–2 viikon kuluessa (aleneminen 1 viikon kohdalla 85 % ja 2 viikon kohdalla 90 %). BPH-potilailla, joita hoidettiin dutasteridilla 0,5 mg/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli 94 % yhden vuoden jälkeen ja 93 % kahden vuoden jälkeen. Keskimääräinen testosteronipitoisuuden nousu oli 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

Vaikutus eturauhasen tilavuuteen

Merkittävä prostatan koon pienentyminen on todettu jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja pienentyminen on jatkunut 24 kuukauteen saakka ($p < 0,001$). Dutasteridilla saatiin aikaan prostatan kokonaistilavuuden keskimääräinen 23,6 %:n pienentyminen (lähtötasosta 54,9 ml arvoon 42,1 ml) yhden vuoden kohdalla verrattuna 0,5 %:n keskimääräiseen pienentymiseen plaseboryhmässä (lähtötasosta 54,0 ml arvoon 53,7 ml). Prostatan välivyöhykkeen tilavuus pieneni myös merkitsevästi ($p < 0,001$) jo yhden kuukauden kuluttua ja jatkui 24 kuukauteen saakka. Keskimääräinen välivyöhykkeen tilavuuden pienentyminen oli 17,8 % dutasteridiryhmässä (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml) verrattuna keskimääräiseen 7,9 %:n suurentumiseen plasebo-ryhmässä (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml) yhden vuoden kohdalla. Prostatan tilavuudessa 2 vuoden kaksoissokkohoitoajan aikana havaittu pienentyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet paranevat myös ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dutasteridia 0,5 mg/vrk tai plaseboa tutkittiin 4325 miespotilaalla, joilla oli BPH:n aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhanen oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo välillä 1,5–10 ng/ml kolmessa pääasiallisessa tehokkuutta tarkastelevassa 2 vuoden plasebokontrolloidussa, kaksoissokko-, monikansallisessa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukset jatkuivat sitten avoimena 4 vuoteen saakka, ja kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n annoksen. 37 % alun perin plasebolle satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridille satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa 4 vuoteen saakka. Suurin osa tutkimusten avoimiin osiin osallistuneista 2340 potilaasta (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana koko 2 vuoden ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa osoittavat parametrit olivat AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), huippuvirtaama (Q_{max}) ja akuutin virtsaummen esiintyvyys sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava kyselylomake, jossa maksimipistemäärä on 35. Tutkimusten alussa potilaiden pistemäärä oli keskimäärin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli plaseboryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas dutasteridiryhmässä vastaava paraneminen oli 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

Huippuvirtaama (maksimaalinen virtsan virtaus)

Keskimääräinen huippuvirtaaman (Q_{\max}) perusarvo oli tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali Q_{\max} on ≥ 15 ml/s). Yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen virtaama oli plaseboryhmässä parantunut arvoilla 0,8 ja 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmässä vastaavasti arvoilla 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta 2 vuoden arvoon nähden. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoitovuoden aikana todettu maksimaalisen huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % plaseboryhmässä ja 1,8 % dutasteridiryhmässä (57 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä että 42 potilasta (95 % CI 30–73) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve oli kahden vuoden jälkeen 4,1 % plasebo-ryhmässä ja 2,2 % dutasteridiryhmässä (48 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 51 potilasta (95 % CI 33–109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältytään yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

Tukan kasvu

Dutasteridin vaikutusta tukan kasvuun ei varsinaisesti tutkittu III-faasin tutkimusohjelman aikana. Kuitenkin 5 α -reduktaasi-inhibiittorit saattavat vähentää tukanlähtöä ja voivat aiheuttaa tukankasvua henkilöille, joilla on miehille tyypillistä tukanlähtöä (androgeninen alopecia).

Kilpirauhasen toiminta

Kilpirauhasen toimintaa seurattiin yhden vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) plaseboon verrattuna yhden hoitovuoden jälkeen. Kuitenkin vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, keskimääräinen TSH:n vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalirajoissa (0,5–5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat normaalirajojen puitteissa ja samanlaiset sekä plasebo- että dutasteridiryhmässä. TSH:n muutokset eivät olleet kliinisesti merkittävät. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ollut merkkejä siitä, että dutasteridi vaikuttaisi haitallisesti kilpirauhasen toimintaan.

Rintarauhasen neoplasia

Kahden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröinnin aikaan tutkimusten 2 vuoden avoimen jatkon aikana ilmoitettiin 2 rintasyöpätapausta dutasteridilla hoidetuista potilaista ja yksi tapaus plaseboa saaneista potilaista. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiiniyhdistelmältäistuksen kesto oli yhteensä 5027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Tällä hetkellä ei ole selvää, onko miesten rintasyövän ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välillä syy-yhteys.

Vaikutus miehen hedelmällisyyteen

Dutasteridin 0,5 mg:n päiväannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla iältään 18–52 vuotta ($n = 27$ dutasteridiryhmässä, $n = 23$ plaseboryhmässä) 52 hoitoviikon aikana ja 24 viikon hoidon jälkeisen seurantajakson aikana. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden väheneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä verrattuna muutoksiin lähtötasosta plaseboryhmässä. Siittiöiden konsentraatio ja morfologia pysyivät muuttumattomina. 24 viikon seurantajakson jälkeen keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalinen muutos pysyi dutasteridiryhmässä 23 % pienempänä lähtötasoon nähden. Vaikkakin kaikkien siittiöparametrien keskimääräiset arvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalirajoissa eivätkä saavuttaneet ennalta määrättyjä kriteereitä kliinisesti merkitsevästä muutoksesta (30 %), kahdella henkilöllä dutasteridiryhmässä oli siittiöiden määrän yli 90 %:n väheneminen lähtötasosta

viikon 52 kohdalla, ja heillä todettiin osittainen palautuminen 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Dutasteridi yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml monikeskusmonikansallisessa, satunnaistetussa kaksoissokko-rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfasalpaajahoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPPS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin. Q_{max} -n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä (65,8 %:n riskin väheneminen $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % – 74,1 %]) verrattuna tamsulosiininoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiiniryhmässä 11,9 % ($p < 0,001$). Verrattuna dutasteridimonoterapiaan yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 % – 41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritelty seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen ≥ 4 pisteellä, BPH:n liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (VTI) ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitujaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 ^a
Kliininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS kysymys 8 (BPH:aan liittyvä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

terveydentila (yksikköä)				
-----------------------------	--	--	--	--

Lähtötason arvot ovat keskiarvoja ja muutokset lähtötasosta on vakioitu keskiarvon muutoksiksi.

* Kliininen progressio määriteltiin seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen ≥ 4 pisteellä, BPH:aan liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, VTI ja munuaisten vajaatoiminta.

Mitattu valikoiduissa tutkimuskeskuksissa (13 %:lla satunnaistetuista potilaista)

a Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ($p < 0,001$) vs. tamsulosiini 48 kk:n kohdalla

b Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ($p < 0,001$) vs. dutasteridi 48 kk:n kohdalla

Sydämen vajaatoiminta

Neljä vuotta kestäneessä 4844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: dutasteridi-ryhmä, (4/1623; 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1611; 0,6 %).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50–75-vuotiaasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridia 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfasalpaajan kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8231 50–75-vuotiaasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %).

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus ($n = 29$, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään ($n = 19$, 0,6 %) ($p = 0,15$). Vuosina 1–2 dutasteridiryhmässä ($n = 17$, 0,5 %) ja plaseboryhmässä ($n = 18$, 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8–10 Gleason-pisteen syöpä. Vuosina 3–4 enemmän 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin dutasteridiryhmässä ($n = 12$, 0,5 %) verrattuna lumeryhmään ($n = 1$, < 0,1 %) ($p = 0,0035$). Dutasteridin vaikutuksesta ei ole tietoa yli neljän vuoden ajalta eturauhassyövän riskiryhmässä olevilta miehiltä. 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin prosentuaalisesti yhtä paljon koko tutkimuksen ajan (vuosina 1–2 ja vuosina 3–4) dutasteridi ryhmässä (0,5 %:lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona). 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän vuosina 3–4 kuin vuosina 1–2 (< 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla tutkittavista vastaavasti) (ks. kohta 4.4). 7–10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa ($p = 0,81$).

Neljä vuotta kestäneessä BPH-tutkimuksessa (CombAT), jossa ei ollut tutkimussuunnitelman määräämiä biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat epäilyn perusteella tehtyihin biopsioihin, 8–10 Gleason-pisteen syöpien esiintymistiheydet olivat ($n = 8$, 0,5 %) dutasteridiryhmässä, ($n = 11$, 0,7 %) tamsulosiiniryhmässä ja ($n = 5$, 0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun 0,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen dutasteridin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–3 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta dutasteridin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l) ja se on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuudet seerumissa ovat 65 % vakaan tilan pitoisuudesta yhden kuukauden kuluttua ja noin 90 % 3 kuukauden kuluttua. Vakaan tilan pitoisuudet seerumissa – noin 40 ng/ml – saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran päivässä annettuna. 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantui siemennesteeseen.

Eliminaatio

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 A4:n ja 3A5:n vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloiduksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloiduksi metaboliitiksi.

Kun vakaa tila on saavutettu oraalisen 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen, 1,0 % – 15,4 % (keskimäärin 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasterina ulosteisiin. Loppu erittyy ulosteisiin neljänä pääasiallisena metaboliittina käsittäen 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäistä materiaalia ja kuutena vähäisempänä metaboliittina (alle 5 % kukin). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) todetaan ihmisen virtsassa.

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvainen ja prosessi näyttää käsittävän kaksi rinnakkaista eliminaatioreittiä, joista toinen on kyllästyvä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina ja toinen ei-kyllästyvä. Matalilla seerumipitoisuuksilla (alle 3 ng/ml) dutasteridi puhdistuu nopeasti sekä pitoisuusriippuvaisen että pitoisuudesta riippumattoman eliminaatioreitin kautta. 5 mg:n tai tätä pienemmillä kerta-annoksilla ilmeni merkkejä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 päivän puoliintumisajasta.

Terapeuttisina pitoisuuksina, toistuvan 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen hitaampi lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva ja puoliintumisaika on noin 3–5 viikkoa.

Iäkkäät henkilöt

Dutasteridin farmakokinetiikkaa tutkittiin 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 36 terveellä mieshenkilöllä iältään 24–87 vuotta. Altistus dutasteridille ei eronnut merkittävästi ikäryhmien välillä, mutta puoliintumisaika oli lyhyempi alle 50-vuotiailla miehillä. Puoliintumisaika ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ikäryhmää 50–69-vuotiaat ikäryhmään yli 70-vuotiaat.

Munuaisten toiminnanvaja

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kuitenkin alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiansannoksesta erittyy ihmisen virtsaan. Sen vuoksi kliinisesti merkittäviä dutasteridipitoisuuksien nousuja plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminnanvaja

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi eliminoituu pääasiallisesti metaboliatitse, dutasteridipitoisuudet plasmassa voivat nousta ja dutasteridin puoliintumisaika voi pidentyä tällaisilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelevat tutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä riskiä ihmisille.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu prostatan ja rakkularauhasten painon pientymistä, vähentynyttä erityistä lisäsukuelimistä samoin kuin hedelmällisyyden heikentymistä (aiheutuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muidenkin 5 α -reduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu veren altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin todennäköinen altistus ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että poikasikiöön kohdistuisi vahingollisia vaikutuksia siemennesteen mukana kulkeutuvasta dutasteridista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Propyleeniglykolimonokaprylaatti, tyyppi II
Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpikuultava Triplex (PVC-PE-PVDC)/alumiini -läpipainopakkaus: 10, 30, 50, 60 tai 90 pehmeää kapselia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dutasteridi imeytyy ihon läpi. Sen vuoksi kosketusta vuotavien kapselien kanssa tulee välttää. Jos kosketusta on tapahtunut vuotavien kapselien kanssa, kosketuspinta on välittömästi pestävä vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride Krka 0,5 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel (kapsel)

Dutasteride Krka mjuka kapslar är avlånga, ljusgula, mjuka gelatinkapslar (ca 16,5 mm x 6,5 mm), fyllda med genomskinlig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom av benign prostatahyperplasi (BPH).

Reduktion av risken för akut urinretention (AUR) och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom av BPH.

För information om behandlingseffekter och patientpopulationer som studerats i kliniska prövningar se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dutasteride Krka kan administreras ensamt eller i kombination med alfablockeraren tamsulosin (0,4 mg) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av Dutasteride Krka är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Kapslarna ska sväljas hela och får inte tuggas eller öppnas eftersom kontakt med kapselns innehåll kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg. Kapslarna kan tas oberoende av måltid. Även om en förbättring kan noteras efter kort tid, kan det ta upp till 6 månader innan svar på behandlingen uppnås. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats så försiktighet bör iaktas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är användning av dutasterid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride Krka är kontraindicerat för:

- Kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).
- Patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen, andra 5-alfa-reduktashämmare, soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kombinationsbehandling ska förskrivas efter en noggrann risk-nytta bedömning på grund av den potentiellt ökade risken för biverkningar (inklusive hjärtsvikt) och efter övervägande av alternativa behandlingsval inklusive monoterapi (se avsnitt 4.2).

Hjärtsvikt

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term som huvudsakligen omfattar hjärtsvikt och hjärtinsufficiens) marginellt högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och en alfa-blockerare, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa två studier var låg ($\leq 1\%$) och varierade mellan studierna (se avsnitt 5.1).

Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA) och detektion av prostatacancer

Rektalpalpitation, så väl som andra undersökningar för att utesluta prostatacancer, måste utföras på patienter innan behandling med dutasterid påbörjas och regelbundet därefter.

Koncentrationen av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasterid orsakar en minskning av PSA medelvärdet i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får dutasterid ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med dutasterid. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA värde när patienten står på dutasterid kan signalera förekomsten av prostatacancer eller att patienten inte följer ordinationen med dutasterid. Ökningen ska noggrant utvärderas även om dessa värden fortfarande är inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av ett PSA värde för en patient som tar dutasterid ska det tidigare PSA värdet uppsökas för jämförelse.

Behandlingen med dutasterid påverkar inte användningen av PSA som ett verktyg för att underlätta diagnos av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts (se avsnitt 5.1).

Serumnivåerna av totalt PSA återgår till utgångsvärdena inom 6 månader efter avbruten behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under påverkan av dutasterid. Om läkare väljer att använda procent fritt PSA som en hjälp för att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår behandling med dutasterid, tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig.

Prostatacancer och höggradiga tumörer

Resultat från en klinisk studie (Studien REDUCE) hos män med en ökad risk för prostatacancer, visade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8-10 hos dutasteridbehandlade män jämfört med placebo. Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klarlagt. Män som tar dutasterid ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer inklusive PSA tester (se avsnitt 5.1).

Läckande kapslar

Dutasterid absorberas genom huden. Kvinnor, barn och ungdomar måste därför undvika kontakt med läckande kapslar (se avsnitt 4.6). Om kontakt sker med läckande kapslar, ska kontaktområdet omedelbart tvättas med tvål och vatten.

Nedsatt leverfunktion

Dutasterid har inte studerats på patienter med leversjukdom. Försiktighet bör iaktas vid administrering av dutasterid till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Bröstneoplas

Bröstcancer har rapporterats hos män som tagit dutasterid i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1) och efter lansering. Läkare ska instruera sina patienter att omgående rapportera alla förändringar i bröstvävnaden såsom knölar eller utsöndring från bröstvårtan. För närvarande är det inte klarlagt om det finns ett orsakssamband mellan förekomsten av manlig bröstcancer och långvarig användning av dutasterid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För information om minskningen av PSAs serumnivåer under behandling med dutasterid och vägledning angående detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

Användning tillsammans med CYP3A4 och/eller P-glykoproteinhämmare

Dutasterid elimineras främst genom metabolism. *In vitro*-studier indikerar att denna metabolism katalyseras av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en populationskinetisk studie förekom dock ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med antingen verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare). Dessa individer hade i medeltal 1,6 respektive 1,8 gånger högre serumkoncentrationer än övriga patienter.

Långvarig kombination av dutasterid med läkemedel som är potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (t ex ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol administrerat oralt) kan öka serumkoncentrationerna av dutasterid. Ytterligare 5-alfa-reduktashämning är ej trolig vid ökad exponering av dutasterid. En reduktion av doseringsfrekvensen av dutasterid kan dock övervägas vid uppkomst av biverkningar. Observera att vid enzymhämmning kan den långa halveringstiden ytterligare förlängas och det kan ta mer än 6 månader av samtidig behandling innan nytt steady state uppnås.

Administrering av 12 g kolestyramin 1 timme efter en 5 mg enkeldos av dutasterid påverkade inte dutasterids farmakokinetik.

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

Dutasterid har inga effekter på warfarins eller digoxins farmakokinetik. Detta indikerar att dutasterid inte hämmar/inducerar CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. *In vitro*-interaktionsstudier indikerar att dutasterid inte hämmar enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 och CYP3A4.

In vitro metaboliseras dutasterid inte av human cytokrom P450 isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 eller CYP2D6.

I en liten studie (N=24), med två veckors duration på friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken för tamsulosin eller terazosin. Det fanns inte heller någon indikation på farmakodynamiska interaktioner i denna studie.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasterid är kontraindicerat för användning av kvinnor.

Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan, administrerat till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har återfunnits i

sädesvätskan hos individer som fått dutasterid 0,5 mg dagligen. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt om modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlats med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom för alla 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas att patienten undviker att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom när patientens partner är eller kan tänkas vara gravid.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är okänt om dutasterid passerar över i modersmjölken.

Fertilitet

Dutasterid har rapporterats påverka sädesvätskans egenskaper (reducerat spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet) hos friska män (se avsnitt 5.1). En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på dutasterids farmakodynamiska egenskaper förväntas behandling med dutasterid inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Dutasterid monoterapi

Av 2167 patienter som fick dutasterid i de placebokontrollerade tvååriga fas III prövningarna utvecklade cirka 19 % biverkningar under det första behandlingsåret. Majoriteten av händelserna var milda till måttliga och uppträdde i reproduktionsorganen. Ingen ändring i biverkningsprofilen var märkbar under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier.

Följande tabell visar biverkningar rapporterade i kontrollerade kliniska studier och efter lansering. De noterade biverkningarna i kliniska studier är händelser där prövarna bedömt att dessa är relaterade till läkemedlet (med en incidens större än eller lika med 1 %) som har rapporterats med en högre incidens i dutasteridgrupperna än i placebogruppen under första behandlingsåret. Biverkningar rapporterade efter lansering har härrörts från spontana rapporter efter lansering. Därför är den sanna incidensen inte känd.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Incidens utifrån data från kliniska prövningar	
		Incidens under första behandlingsåret (n=2167)	Incidens under andra behandlingsåret (n=1744)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Förändrad (minskad) Libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörningar*	1,8 %	0,5 %
	Bröstkörtelbesvär [†]	1,3 %	1,3 %
Immunsystemet	Allergiska reaktioner	Estimerad incidens utifrån data efter lansering	

	inkluderande hudutslag, pruritus, urtikaria, lokalt ödem och angioödem.	Inte känd
Psykiska störningar	Depression	Inte känd
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypertrikos	Mindre vanlig
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Testikelsmärta och svullnad	Inte känd

* Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

+ omfattar ömma bröst och bröstförstoring

Dutasterid i kombination med alfablockeraren tamsulosin

Data från år 4 i CombAT studien, där dutasterid 0,5 mg (n=1623) och tamsulosin 0,4 mg (n=1611) en gång per dag som monoterapi och i kombination (n=1610) jämfördes har visat att incidensen av biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, under första, andra, tredje och fjärde årets behandling var 22 %, 6 %, 4 % respektive 2 % för dutasterid/tamsulosin kombinationsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid vid monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin vid monoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under första behandlingsåret berodde på en högre incidens av rubbningar i reproduktionsorganen, särskilt ejakulationsstörningar, observerades i denna grupp.

Följande biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens som är större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien; incidensen av dessa händelser under de fyra behandlingsåren visas i följande tabell:

Organsystem	Biverkning	Incidens under behandlingstiden			
		År 1	År 2	År 3	År 4
Organsystem	Kombination ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel				
	Kombination ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,20 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term ^b)				
	Kombination ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Reproduktionsorgan och bröstkörtel, Psykiska störningar, Undersökningar	Impotens ^c				
	Kombination ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Förändrad (minskad) libido ^c				

	Kombination ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulationsstörningar ^c				
	Kombination ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Bröstkörtelbesvär ^d				
	Kombination ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

- a Kombination = dutasterid 0,5 mg en gång dagligen plus tamsulosin 0,4 mg en gång dagligen.
- b Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kronisk hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kronisk kardiomyopati.
- c Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.
- d Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i bröstet.

Andra data

Resultaten från REDUCE-studien påvisade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8-10 hos män som behandlades med dutasterid jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1). Huruvida studieresultaten påverkades av effekten av dutasterid för att minska prostatavolymen eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

Följande har rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering: manlig bröstcancer (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I studier med dutasterid på friska frivilliga har dagliga engångsdoser av dutasterid på upp till 40 mg/dag (80 gånger den terapeutiska dosen) administrerats i 7 dagar utan signifikanta säkerhetsproblem. I kliniska studier har doser på 5 mg dagligen administrerats till patienter i 6 månader utan ytterligare biverkningar än de som sågs vid terapeutiska doser på 0,5 mg. Det finns ingen specifik antidot mot dutasterid. Därför ska, när så är lämpligt, symptomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: urologiska läkemedel, testosteron-5-alfa-reduktashämmare, ATC-kod: G04CB02

Dutasterid minskar cirkulerande nivåer av dihydrotestosteron (DHT) genom att hämma både typ 1 och typ 2, 5 α -reduktasoenzymer, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till DHT.

Dutasterid som monoterapi

Effekter på DHT/testosteron

Effekter av dagliga doser av dutasterid på minskningen av DHT är dosberoende och observeras inom 1-2 veckor (85 % respektive 90 % minskning).

Hos patienter med BPH som behandlades med dutasterid 0,5 mg/dag var medianminskningen av DHT i serum 94 % efter ett år och 93 % efter två år. Medianökningen av serumtestosteron var 19 % såväl efter ett som två år.

Effekt på prostatavolymer

Signifikanta minskningar av prostatavolymer har noterats så tidigt som en månad efter påbörjad behandling och minskningarna fortsatte till och med månad 24 ($p < 0,001$). Dutasterid ledde till en genomsnittlig minskning av totala prostatavolymer med 23,6 % (från 54,9 ml vid baslinjen till 42,1 ml) vid månad 12 jämfört med en genomsnittlig minskning med 0,5 % (från 54,0 ml till 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikanta ($p < 0,001$) minskningar noterades också i volymen av prostatas övergångszon så tidigt som en månad efter påbörjad behandling. Minskningarna fortsatte till och med månad 24 med en medelminskning i volymen av prostatas övergångszon på 17,8 % (från 26,8 ml vid baslinjen till 21,4 ml) i dutasteridgruppen jämfört med medelökningen på 7,9 % (från 26,8 ml till 27,5 ml) i placebogruppen vid månad 12. Minskningen av prostatavolymer som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier. Minskningen av prostatans storlek leder till en förbättring av symtom och en minskning av risken för AUR och BPH-relaterad kirurgi.

Klinisk effekt och säkerhet

Dutasterid 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier. Dessa multinationella studier har varit multicenter, dubbelblindstudier och har pågått under 2 år och omfattat 4 325 män med måttliga till svåra symtom av BPH vilka hade prostatavolym ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml. Studierna fortsatte sedan med en öppen förlängning till 4 år där alla kvarstående patienter fick dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. Vid 4 år var 37 % av patienterna som initialt randomiserades till placebo och 40 % av de som randomiserades till dutasterid kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

De viktigaste kliniska effektmåtten var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), det maximala urinflödet (Q_{max}) samt incidensen av akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi.

AUA-SI, som innehåller sju frågor om BPH-relaterade symtom, kan ge maximalt 35 poäng. Vid baslinjen var genomsnittet cirka 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogruppen i genomsnitt förbättrats 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppen förbättrats 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Förbättringen i AUA-SI som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Q_{max} (maximalt urinflöde)

Q_{max} vid baslinjen var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt $\geq Q_{max}$ 15 ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogruppen förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s och 1,7 respektive 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Ökningen av maximalt urinflöde som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Akut urinretention och kirurgisk intervention

Efter två års behandling var incidensen av AUR i placebogruppen 4,2 % jämfört med 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % KI 30-73) behöver behandlas i två år för att undvika ett fall av AUR.

Incidensen av BPH-relaterad kirurgi var efter två år 4,1 % i placebogruppen och 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % KI 33-109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårtillväxt

Effekten av dutasterid på hårtillväxt studerades inte formellt under fas III-programmet. 5 α -reduktashämmare kan dock minska håravfall och eventuellt inducera hårväxt hos individer med manligt håravfall (manlig androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktion utvärderades i en ettårsstudie av friska män. Fria tyroxinnivåer var stabila under dutasteridbehandling men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårsbehandlingen. Emellertid varierade TSH-nivåerna, dock bibehölls median TSH intervallet (1,4–1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5–5/6 MCIU/ml). Fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna. Ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Inte i någon av de kliniska studierna har det funnits bevis på att dutasterid har negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplasi

I de kliniska prövningar som pågick under 2 år och som gav 3374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för samtycke till den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna som pågick i 4 år, CombAT och REDUCE, och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 5027 patientår av exponering för en kombination av dutasterid och tamsulosin rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Något orsakssamband mellan förekomsten av manlig bröstcancer och långtidsbehandling av dutasterid har inte fastställts.

Effekter på manlig fertilitet

Effekterna av 0,5 mg dutasterid/dag på sädesvätskans egenskaper har utvärderats hos friska frivilliga i åldern 18 till 52 år (n=27 dutasterid, n=23 placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter avslutad behandling. Den genomsnittliga, procentuella minskningen i totalt spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet vid 52 veckor, jämfört med vid behandlingens start, var 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasterid-gruppen när justering gjorts för ändringar i placebogruppen över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermiorfologin var opåverkad. I dutasteridgruppen förblev den genomsnittliga, procentuella förändringen i totalt spermieantal oförändrat 23 % lägre efter 24 veckors uppföljning jämfört med vid behandlingens start. Medan medelvärden för alla parametrar avseende sädesvätskan fanns inom normalintervallet vid alla mätpunkter och inte uppfyllde fördefinierade kriterier för kliniskt signifikant förändring (30 %), uppvisade två personer i dutasterid-gruppen minskningar i spermieantal större än 90 % vid 52 veckor jämfört med vid behandlingens start, med partiellt återhämtande vid 24-veckors uppföljningen. En möjlig minskning av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Dutasterid i kombination med alfablockeraren tamsulosin

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dag (n=1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n=1611) eller kombinationen av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH som hade prostata \geq 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppstudie (CombAT studien). Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfareduktashämmare eller alfablockerare. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var ändringar i International Prostate Symptom Score (IPSS). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalité. Det sekundära effektmåttet vid 2 år inkluderade maximalt urinflödes hastighet (Q_{max}) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och

från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Q_{max} uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid respektive tamsulosin.

Det primära effektmåttet vid 4 års behandling var tiden till första tillfället av AUR eller BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistisk signifikant riskreduktion av AUR eller BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion $p < 0,001$ [95 % KI 54,7 % till 74,1 %]) jämfört med tamsulosin i monoterapi. Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi var 4,2 % vid år 4 för kombinationsbehandlingen och 11,9 % för tamsulosin ($p < 0,001$). Jämfört med dutasterid i monoterapi minskade kombinationsbehandlingen risken för AUR eller BPH-relaterad kirurgi med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % KI -10,9 % till 41,7 %]). Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 4,2 % för kombinationsbehandlingen och 5,2 % för dutasterid.

Det sekundära effektmåttet efter 4 års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥ 4 poäng, BPH-relaterade händelser av AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njurinsufficiens), ändringar i International Prostate Symptom Score (IPSS), det maximala urinflödet (Q_{max}) och prostatavolym. Resultat efter 4 års behandling visas nedan:

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR eller BPH-relaterad kirurgi (%)	Incidens vid månad 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinisk progression* (%)	Månad 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostataövergångsvolym (ml)#	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS Fråga 8 (BPH relaterad hälsostatus) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringar är justerade medeländringar från baslinjen.

* Klinisk progression definierades som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥ 4 poäng, BPH-relaterade händelser av AUR, inkontinens, UVI och njurinsufficiens.

Mättes vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

a Kombinationen uppnådde signifikans ($p < 0,001$) mot tamsulosin vid månad 48

b Kombinationen uppnådde signifikans ($p < 0,001$) mot dutasterid vid månad 48

Hjärtsvikt

I en studie som pågick under 4 år på BPH, där 4844 män som fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigrupp: dutasterid (4/1623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 år där 8231 män i åldern 50-75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år ingick (REDUCE studien), sågs en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog 0,5 mg dutasterid en gång dagligen (30/4105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4126, 0,4 %). En post-hoc

analys av denna studie visade en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog dutasterid och en alfablockare samtidigt (12/1152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alfablockare (18/2953, 0,6 %), placebo och en alfablockare (1/1399, < 1 %), eller placebo och ingen alfablockare (15/2727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

Prostatacancer och höggradiga tumörer

I en 4-årig jämförelsestudie där dutasterid jämfördes med placebo och där 8231 män i åldern 50-75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år ingick (REDUCE studien), fanns data från 6706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradig (Gleason score 5-6, 70 %).

I gruppen som tog dutasterid (n=29 0,9 %) var incidensen av prostatacancer Gleason score 8-10 högre jämfört med gruppen som fick placebo (n=19, 0,6 %) (p=0,15). Under år 1-2, var antalet patienter med Gleason score 8-10 cancer liknande i dutasteridgruppen (n=17, 0,5 %) och i placebogruppen (n=18, 0,5 %). Under år 3-4, diagnostiserades fler med Gleason score 8-10 cancer i dutasteridgruppen (n=12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n=1, < 0,1 %) (p=0,0035). Det finns inga tillgängliga data om påverkan av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8-10 var jämn mellan studieperioderna (år 1-2 samt år 3-4) i dutasteridgruppen (0,5 % i varje tidsperiod) . I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8-10 lägre under år 3-4 än under år 1-2 (< 0,1 % mot respektive 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det fanns ingen skillnad i incidensen av cancer med Gleason score 7-10 (p=0,81).

I en 4 årig BHP studie (CombAT) där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föränledda biopsier var frekvensen av cancer med Gleason score 8-10 (n=8, 0,5 %) för dutasterid, (n=11, 0,7 %) för tamsulosin samt (n=5, 0,3 %) för kombinationsbehandling.

Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klartlagt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroralt intag av en engångsdos 0,5 mg dutasterid är tiden till den maximala koncentrationen i serum för dutasterid 1 till 3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %. Dutasterids biotillgänglighet påverkas inte av föda.

Distribution

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %). Vid daglig dosering uppnås efter 1 månad 65 % och efter 3 månader ca 90 % av dutasterids serumkoncentration vid steady state.

Steady state-serumkoncentrationer (C_{ss}) på cirka 40 ng/ml uppnås efter 6 månaders behandling med 0,5 mg en gång per dag. Dutasterids fördelning från serum till sädesvätska uppgick i genomsnitt till 11,5 %.

Eliminering

Dutasterid metaboliseras i stor utsträckning *in vivo*. *In vitro* metaboliseras dutasterid av cytokrom P450 3A4 och 3A5 till tre monohydroxylerade metaboliter och en dihydroxylerad metabolit.

Efter peroral dosering av dutasterid 0,5 mg/dag till steady state utsöndras 1,0 % till 15,4 % (medeltal 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i feces. Återstoden utsöndras i feces som fyra huvudmetaboliter om vardera 39 %, 21 %, 7 % och 7 % av läkemedelsrelaterat material och sex övriga metaboliter (mindre än 5 % vardera). Endast spårämngder av oförändrat dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) kan påvisas i human urin.

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mätts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mätts. Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

Vid terapeutiska koncentrationer, efter upprepade doser av 0,5 mg/dag, dominerar den långsammare, linjära eliminationsvägen och halveringstiden uppgår till cirka 3-5 veckor.

Äldre patienter

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta effekter av ålder sågs på exponeringen av dutasterid men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Halveringstiden var inte statistiskt avvikande för åldersgruppen 50-69 år vid jämförelse med åldersgruppen över 70 år.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Då mindre än 0,1 % av en dos på 0,5 mg dutasterid vid steady state återfinns i human urin, förväntas inte någon kliniskt signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av dutasterid hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten på dutasterids farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.3). Eftersom dutasterid elimineras främst genom metabolism förväntas plasmanivåerna av dutasterid vara förhöjda i dessa patienter och dutasterids halveringstid vara förlängd (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanrättor har visat en minskad vikt av prostata och sädesblåsor, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och en minskning av fertilitetsindex (orsakat av dutasterids farmakologiska effekt). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Liksom för andra 5-alfa-reduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos rättor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blod från honrättor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden, sågs ingen feminisering av foster av hankön vid exponering i blod väl överstigande förväntade nivåer via human sädesvätska. Det är inte troligt att foster av hankön kommer att bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Propylenglykolmonokaprylat typ II
Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselskal

Gelatin
Glycerol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig triplex (PVC-PE-PVDC)/Aluminiumblister: 10, 30, 50, 60 eller 90 mjuka kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden, därför måste kontakt med läckande kapslar undvikas. Om kontakt sker med läckande kapslar, bör kontaktområdet omedelbart tvättas med tvål och vatten (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2020